

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“FACTORES INMUNO-METABÓLICOS RELACIONADOS CON EL TEJIDO
ADIPOSO Y LA GRAVEDAD DE LA COVID-19
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA”

TESINA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN NUTRICIÓN
P.L.N. ENRIQUE ROJAS VILLEGAS

DIRECTORA:
Dra. en C. Roxana Valdés Ramos

REVISORAS:
Dra. en I.M. Beatriz Elina Martínez Carrillo
Dra. en B. Alejandra Donajá Benítez Arciniega

TOLUCA, MÉXICO ENERO 2023

“FACTORES INMUNO-METABÓLICOS RELACIONADOS CON EL TEJIDO
ADIPOSO Y LA GRAVEDAD DE LA COVID-19
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA”

ÍNDICE

III. RESUMEN	1
VI. ANTECEDENTES	2
VI.1. Antecedentes históricos de los coronavirus.....	2
VI.2. Características del virus SARS-COV-2.....	4
VI.2.1. Características de la COVID-19.....	6
VI.2.2. Características patológicas de la COVID-19.....	6
VI.3. Tejido adiposo en la obesidad y su relación con factores inmuno-metabólicos	7
VI.3.1 Gravedad de la infección por la COVID-19.....	10
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
VII.1. Pregunta de investigación.....	12
VI. JUSTIFICACIONES	13
VII. OBJETIVOS	14
VII.1. Objetivo general	14
VII.2. Objetivos específicos	14
VIII. MÉTODO	15
VIII.1. Identificación de la literatura	15
VIII.2. Selección de los estudios	16
VIII.3. Evaluación de la calidad de los estudios	16
VIII.4. Recolección de los datos y control de los procesos	18
VIII.5. Síntesis de los datos.....	18
VIII.6. Esquema de trabajo	18

IX. DESARROLLO DEL ESQUEMA DE TRABAJO	19
X. CONCLUSIONES.....	42
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	44

III. RESUMEN

La Covid-19, es una enfermedad que emerge en el momento en que el mundo enfrenta altos índices de obesidad adulta, lo cual resulta preocupante, ya que las cifras de morbilidad por la covid-19 en personas con obesidad también se han mostrado elevadas. Es posible que exista una estrecha asociación con esta enfermedad; sin embargo, es un tema poco clarificado y con un alto campo de investigación para el gremio científico. Por lo cual el principal objetivo de este trabajo fue revisar y analizar bibliografía que ayudase a comprender, cuáles son las vías de interacción entre el tejido adiposo y el metabolismo, que orillan al sistema inmunológico a decaer y así afectar el estado de salud de quienes enferman, condicionando con ello la gravedad de la enfermedad. Para ello, se llevó a cabo una revisión literaria de artículos científicos alojados en bases de datos y páginas web, siendo los principales motores de búsqueda: PUBMED, REDALYC, ELSEVIER, SCIELO y GOOGLE SCHOLAR. Descubriéndose que la COVID-19 no es por si sola una enfermedad que llegó a imponer cifras altas de morbilidad en el mundo, sino que alrededor de ella, la población del siglo XXI se encuentra en una situación de salud poco favorable debido a una sindemia de obesidad y desnutrición que se presenta y que se acompaña de comorbilidades metabólicas, capaces de comprometer al sistema inmunológico a través de una inflamación crónica, que resulta de múltiples afecciones en el tejido adiposo y que incluso afectan el sistema de circulación sanguínea.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease that emerged when the world is facing a high prevalence of adult obesity, which is worrying, as mortality and morbidity by COVID-19 is high in individuals with obesity. It is possible that there is an association between both diseases, however, it is not clear and has become an important research area. The main objective of this work was to review and analyze the literature to help understand which are the pathways of interaction between adipose tissue and metabolism, which lead the immune system to decay and affect the health of those who acquire the disease, thus conditioning its severity. We undertook a literature review of articles in databases and webpages, through PUBMED, REDALYC, ELSEVIER, SCIELO and GOOLE SCHOLAR. We discovered that COVID-19 is not in itself a disease that imposed high numbers of mortality and morbidity in the world, but that surrounding it there, the 21st century population is in a non-favorable health situation due to a syndemic of obesity and malnutrition that compromises the immune system through chronic inflammation, resulting in multiple effects on adipose tissue, as well as the circulatory system.

VI. ANTECEDENTES

VI.1. Antecedentes históricos de los coronavirus

La literatura menciona que a mediados de la década de los 60's, Tyrrel y Bynoe descubrieron un virus que se encontraba alojado en cultivos de órganos traqueales embrionarios humanos obtenidos del tracto respiratorio de un adulto que presentaba resfriado común, pero que a diferencia de los virus respiratorios conocidos en esa época (como adenovirus, virus de la gripe, rinovirus, etc.), no se replicaba de forma detectable en cultivos de células HeLa, fibroblastos humanos o células de riñón humanas y de primates; a este lo identificaron con la siguiente "clave": "B814" y casi al mismo tiempo Hamre y Procknow desarrollaban un virus con propiedades inusuales en un cultivo de tejidos al cual en seguida identificaron como "229E"; (1,2).

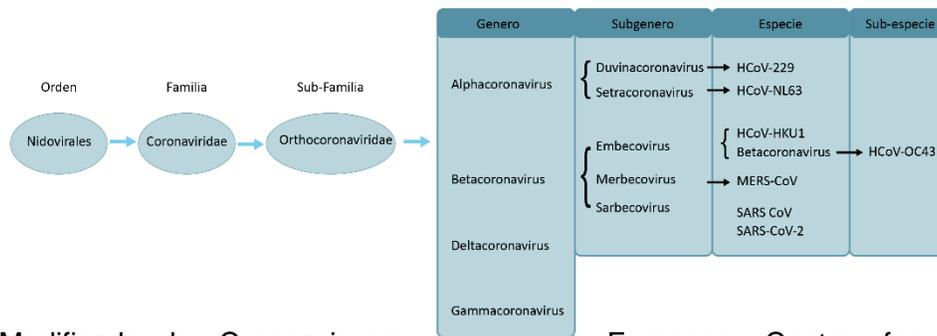
En los años siguientes, nuevas cepas similares fueron caracterizadas y tal fue el caso del virus "OC43" en 1967 que se identificó en el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, al cual se le adjudicaron las siglas "OC" en alusión a su dificultad para replicarse en cultivos celulares, lo que obligaba al uso de cultivos de órganos (OC = "organ culture") para su aislamiento y propagación *in vitro*. (3) Pero no fue hasta 1968 cuando un grupo de virólogos dirigidos por el doctor David Tyrrel reconocieron que se debía constituir un grupo distinto al de *myxovirus* (en el que se encontraba el virus de la gripe y en el que inicialmente se ubicaron los virus anteriormente mencionados, surgiendo así el grupo de los coronavirus, en alusión a su aspecto microscópico que presenta una capa de proyecciones redondeadas que denotan la apariencia de una corona (1,3-5).

Durante Noviembre del 2002 apareció en la provincia Guangdong (China) el primer caso por coronavirus tipo SARS (posteriormente renombrado SARS-CoV), el cual como sus siglas en inglés lo describen causa un Síndrome Respiratorio Agudo Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome), con manifestaciones clínicas de mayor gravedad como: dificultad para respirar, falta de oxígeno en sangre y neumonía, mismo que provocó un brote epidémico de proporciones considerables (1).

En el 2004 Van Der Hoek informa sobre el descubrimiento de un nuevo virus en los países bajos, relacionado a la misma especie viral, al cual se identificó como "NL63" (posteriormente HCoV-NL63) y un año después en el 2005 en Hong Kong se detecta por primera vez a el virus "HKU1" (posteriormente HCoV-HKU1) el cual desde entonces se asoció con el desarrollo de neumonías adquiridas en la comunidad (6).

En el 2009 en el informe número 25 de la Comisión Internacional para la Taxonomía del virus se establecen 2 géneros para clasificar a las especies de coronavirus: Alphacoronavirus cuyas cepas serían 229E y NL63, y Betacoronavirus: al cual se le asignaron las cepas HKU1, OC43, MERS, SARS y hasta el año 2011 se forma el grupo de los Deltacoronavirus que al igual que el grupo Gammacoronavirus solo albergaría especies patógenas de animales; a continuación, en la figura 1 se muestra un esquema con la clasificación de los coronavirus(4,7).

Figura 1.- Clasificación de los Coronavirus



Fuente: Modificado de: Coronaviruses European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>

En el 2013 en Arabia Saudita y Jordania se identificó una nueva especie de coronavirus causante de un síndrome respiratorio; al cual llamaron MERS, debido a sus siglas en ingles que relacionan el Síndrome Respiratorio con el Medio Oriente (MERS).

Finalmente, el inicio de lo que sería la segunda pandemia del siglo XXI se da a finales de diciembre del 2019 cuando se registra un brote de neumonías atípicas (que posteriormente se asociaron a un nuevo virus circulante de la especie SARS-CoV al que finalmente se le llamó SARS-CoV2) en un grupo de personas vinculadas epidemiológicamente al mercado de mariscos, en el que también comercializaban animales salvajes vivos y que por nombre tiene “Huanan Seafood Wholesale Market” el cual se ubica en la ciudad de Wuhan (China), capital de la provincia de Hubei.

En México, el primer caso referido se detectó el 27 de febrero del 2020 en la Ciudad de México, tratándose de un masculino de 35 años que recientemente había viajado a Italia y que presentaba sintomatología leve. Posteriormente el 28 de febrero se reportaron dos casos más, lo cual fue motivo para que el gobierno mexicano iniciara

el protocolo de seguimiento epidemiológico por fases, en el cual se fueron declarando 3 fases epidemiológicas en función del comportamiento de los contagios a nivel nacional.

VI.2. Características del virus SARS-COV-2

Morfológicamente el virus SARS-CoV2 posee una forma esférica y moderadamente pleomórfica con un diámetro aproximado de 60-140nm, que presenta unas espigas en la superficie con una longitud de 8 a 12nm. Tiene una cadena monocatenaria de ácido ribonucleico (ARN) de polaridad positiva con aproximadamente 30,000 pares de bases nitrogenadas que estructuralmente se asemejan a las de un ARN mensajero (ARNm) de células eucarióticas, ya que presenta una caperuza metilada (cap5´) y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3´ (8–10).

Para diciembre del 2021 se han identificado múltiples mutaciones del virus, mismas que han sido clasificadas en función de su comportamiento epidemiológico y que se refieren en la tabla 1 tomando como referencia la clasificación del centro europeo para para la prevención y el control de enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés); para dicha clasificación se usan 3 grupos los cuales corresponden a la siguiente información:

1. Variante preocupante (VP): son aquellas que tienen un impacto significativo en la transmisibilidad, la gravedad o la inmunidad; estas son capaces de provocar resultados de salud más graves o tienen la capacidad de reducir la eficacia de medidas de salud pública como la vacunación(11–13).
2. Variantes de interés (VI): correspondiente a aquellas que contienen mutaciones que se cree que pueden alterar las propiedades fenotípicas del virus, con transmisión comunitaria documentada o propagación internacional; es decir que tienen un impacto potencial, sin embargo, la evidencia para estas variables aún es preliminar o está asociada con gran incertidumbre (11–13).
3. Variantes desescaladas (VDE): este grupo contempla a las variantes que se han reducido en función de al menos uno de los siguientes criterios: (A): la variante ya no está circulando, (B): la variante ha estado circulando durante mucho tiempo sin ningún impacto en la situación epidemiológica general, (C): la evidencia científica demuestra que la variante no está asociada con ninguna propiedad preocupante (13).

Tabla 1: VARIANTES DEL VIRUS SARS-CoV-2

Linaje	Primera Ubicación de detección	VP/VI / DES	Designación de la OMS
B.1.351 y sublinajes B.1.351.2, B.1.351.3	Sudáfrica	VP	Beta
P.1 y Sublinajes	Brasil/ Japón	VP	Gamma
B.1.617.2 y sublinajes AY	India	VP	Delta
B.1.1.529	Sudáfrica y Botswana	VP	Omicron
AY.4.2	Reino Unido	VI	No aplicable
B.1.621	Colombia	VI	Mu
C.37	Perú	VI	Lambda
B.1.1.7 y Q	Reino Unido	DES	Alfa
B.1.525	Reino Unido y Nigeria	DES	Eta
P.3	Las Filipinas	DES	Theta
B.1.617.1, B.1.617.3	India	DES	Kappa
B.1.526	Estados Unidos (Nueva York)	DES	Iota
P.2	Brasil	DES	Zeta
B.1.427 y B.1.429	Estados Unidos (California)	DES	Epsilon

Fuente: Elaborado y adaptado a partir de datos oficiales del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC); SARS-CoV-2 variants of concern as of 9 September 2021 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 06 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>. VP (variantes preocupantes), VI (variantes de interes), DES (descartadas).

VI.2.1. Características de la COVID-19

La evidencia científica ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 que causa la Covid-19, es un virus de tipo zoonótico cuya fuente de infección pudiera tener un origen en los murciélagos, con el pangolín o la civeta, como uno de los posibles huéspedes intermediarios y los humanos son los huéspedes finales (14).

En cuanto a su transmisión, el virus SARS-CoV-2 es causante de la COVID-19, una enfermedad respiratoria que puede contagiarse por: gotas a corta distancia, contacto directo o indirecto (superficies contaminadas), a través de aerosoles en espacios cerrados, entre madre e hijo (maternofilia) ingresando a través de la vía aérea o por las mucosas (ocular, nasal y oral) e incluso investigaciones recientes han sugerido que las excreciones fecales y urinarias podrían ser un vector para contraer el virus, aunque aún no se ha clarificado si las heces contienen virus infecciosos intactos o solo ARN y proteínas del mismo.(14–19).

Con relación a la susceptibilidad para presentar complicaciones, se ha encontrado que el sexo masculino (adultos jóvenes y adultos mayores) y en muy poco grado infantes, han sido los más afectados. La evidencia científica refiere que entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran la edad (afectándose a mayores de 60 años), la cual se asocia negativamente con mayores complicaciones y muerte en personas que contraen el virus; el número de comorbilidades, como algún grado de obesidad (especialmente aquellos que presentan un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 40kg/m²), diabetes mellitus tipo 2, enfermedad respiratoria, enfermedad cardiovascular, hipertensión o complicaciones oncológicas u otras enfermedades que sitúen al organismo en un estado de inmunosupresión (5,14,20–24).

Por otro lado la evidencia científica ha concluido que la COVID-19 tiene una media de periodo de incubación aproximada de 5 a 6 días y se ha encontrado que la manifestación de síntomas se puede presentar entre el día 2 y 14 a partir de la última exposición con un caso confirmado (17,21,25,26).

VI.2.2. Características patológicas de la COVID-19

El virus causante de la COVID-19 puede manifestarse como una infección asintomática o una neumonía leve que eventualmente progrese a severa, pudiendo causar un choque séptico y que continúe evolucionando hasta una falla multiorgánica como consecuencia de una reacción exacerbada del propio sistema inmunológico como respuesta al combate de la infección. En cuyo caso se comprometen diversos órganos que han demostrado tener el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), a la cual se une el virus SARS-CoV-2 y se

comienza a replicar, como el intestino delgado, los testículos, el tejido adiposo (adipocitos), los riñones, el corazón, la tiroides y el tejido pulmonar. Esta enzima cumple con la función de convertir la angiotensina I en angiotensina II y con ello promueve una acción vasoconstrictora. El virus utiliza esta enzima para su internalización en la célula, donde los ribosomas celulares utilizan el ARN viral como ARN mensajero sintetizando a partir de las proteínas del virus y con ello, en conjunto con la replicasa viral, hacer múltiples copias del virus que favorecerán su diseminación (5,14,27).

Una vez que un ser humano se infecta, puede presentar síntomas no específicos como la fiebre o escalofríos, tos, mialgias, fatiga, dolor de cabeza disnea y en algunos casos otros síntomas menos comunes como producción de esputo, diarrea, anorexia, dolor de garganta, dolor en el pecho, náuseas, vómitos, diarrea y pérdida del gusto (ageusia) y/o el olfato (anosmia).

Se ha reportado que aproximadamente un 80% de los casos presentan un cuadro leve con síntomas locales en vías respiratorias y solo algunos casos pueden deteriorarse rápidamente y evolucionar a un cuadro más grave con disnea, taquipnea, disminución de la saturación de oxígeno e infiltrados alveolares bilaterales, requiriendo de una atención especializada y con ello la necesidad de ser ingresados a una unidad hospitalaria; cabe destacar que las complicaciones extrapulmonares más frecuentes se presentan a nivel cardiovascular, hepático y renal, las cuales en conjunto comprenden un gran reto para el tratamiento médico (5,14,16,21).

VI.3. Tejido adiposo en la obesidad y su relación con factores inmuno-metabólicos

La pandemia que se enfrenta desde finales del 2019, se ha producido en el momento en que la prevalencia de sobrepeso y obesidad se encuentra aumentada en casi todo el mundo y justo en el momento en el que ningún país ha experimentado una reducción de estos índices, especialmente en América Latina y Medio Oriente.(28)

Gran parte de la población adulta que presenta un aumento del índice de masa corporal (IMC) se acompaña en su mayoría, de un aumento en la adiposidad central (visceral); la cual al mismo tiempo se ha asociado con numerosos factores de riesgo subyacentes de la COVID-19, como: hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad hepática o renal crónica, que incluso desde años anteriores se ha documentado que tienen un impacto negativo en la calidad de vida de quienes las padecen.

Éstas relaciones manifiestan un conjunto de mecanismos físicos y metabólicos que afectan directamente el diagnóstico médico de aquellos que enferman de la COVID-19, incrementando con ello el riesgo de hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), mortalidad y riesgo de presentar síndrome respiratorio agudo o una lesión aguda al pulmón (28,29).

Especialmente, la obesidad se caracteriza por ser una enfermedad metabólica, que se presenta por un desequilibrio crónico del balance energético, en el cual existen alteraciones a nivel sistémico, como la resistencia a la insulina, el aumento de la glucosa sérica, la alteración de las concentraciones de adipocinas por ejemplo, el aumento y la resistencia hacia la leptina y la disminución de adiponectina (adipocina de gran importancia para la oxidación de ácidos grasos con funciones inmunológicas para la resolución de la inflamación, por sus propiedades antiinflamatorias y sensibilizantes a la insulina), así como alteraciones en el tejido adiposo, convirtiéndolo en un tejido altamente activo que interactúa con el sistema inmunológico, endócrino y metabólico (28,30,31).

Con respecto a la leptina derivada de adipocitos, se ha planteado la teoría de que esta hormona podría regular la hematopoyesis de la médula ósea, la generación y el desarrollo de células T en el timo y determinar subconjuntos de células T en los ganglios linfáticos; sin embargo, es algo que aún no se ha clarificado totalmente. Por otra parte, se sabe que la señalización de leptina también es importante para casi toda la respuesta inmunitaria innata, ya que influye en la expresión de citocinas antivirales, como la IL-1 alfa y beta, la IL-6 proinflamatoria y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como la activación y estimulación de monocitos, células dendríticas y macrófagos (31).

Se ha documentado, que el tejido adiposo de tipo visceral presenta fibrosis y eventualmente cursa con altos grados de necrosis asociados a una cuadro de hipoxia, que también inducen respuesta inmunológica con la liberación de quimio-atrayentes como el reclutamiento de macrófagos con un fenotipo inflamatorio del linaje M1, que dentro de sus efectos, también contribuyen al desarrollo de insulino-resistencia y al mismo tiempo liberan adipocinas proinflamatorias (leptina, resistina, factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- α), IL-6, IL-18) que causan una supresión de la secreción de adipocinas antiinflamatorias, contribuyendo con ello al desarrollo de una inflamación de bajo grado; así mismo en la obesidad se presentan alteraciones en la actividad de células T colaboradoras, células T citotóxicas, células B y asesinas naturales (Natural Killer) (31–39).

Además, con relación a la situación actual, se ha evidenciado que el tejido adiposo presenta una gran cantidad de capilares vasculares con células endoteliales y del musculo liso, en conjunto con macrófagos residentes, que presentan daños adicionales en respuesta al sistema renina- angiotensina activado a nivel local,

produciendo con ello un agotamiento y disfunción del receptor de la ECA2, motivo por el cual el propio tejido adiposo de tipo visceral se torna pro inmunogénico metabólicamente activo convirtiéndolo en un objeto potencial que ejerce una mayor amplificación inmunitaria por parte de patógenos como el virus SARS-CoV-2 (30).

Sumado a lo anterior, durante el curso de la pandemia, se ha encontrado que las concentraciones de bio-marcadores relacionados con la inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la procalcitonina y el dímero D, se encuentran aumentados en pacientes con diabetes, por lo cual son más susceptibles a desarrollar una tormenta inflamatoria que conduzca a un deterioro acelerado del organismo. Incluso la relación de células T totales y subconjuntos de células T CD4+ y CD8+ se ve modificada y se ha hablado de cambios metabólicos anormales que aumentan la producción de radicales superóxido y otras moléculas oxidantes que inician la activación de vías inflamatorias (31,40).

Por otra parte, el papel de las células inmunitarias innatas se ve afectado en pacientes con diabetes. Se ha encontrado que los neutrófilos presentan defectos en sus funciones como la migración a sitios inflamatorios, la liberación de proteasas líticas, la fagocitosis y la producción de especies reactivas de oxígeno, así como la apoptosis; del mismo modo, la actividad de las células asesinas naturales se encuentra disminuida por un decremento de los receptores que reconocen el virus y activan los receptores en los linfocitos T, asesinas naturales y CK8 (31).

En cuanto al papel de las células inmunitarias del sistema adaptativo, se sabe que éste es dependiente de un equilibrio entre los subconjuntos de células T efectoras CD4+ proinflamatorias (Th17 o Th1) y antiinflamatorias (Th2 o células T reguladoras) para mantener la inmunidad del huésped y de esa forma poder controlar un daño inflamatorio. Sin embargo, en la obesidad, las células T están sobre activadas y promueven procesos inflamatorios, presentándose alteraciones como la ya mencionada polarización de macrófagos de tipo M2 a tipo M1, que cumplen con un papel proinflamatorio; las células T reguladoras se transforman en células T cooperadoras Th1 Y Th17 CD4+, lo cual lleva al alza de células Th1 que desencadenan la inmunidad mediada por células y la inflamación dependiente de fagocitos.

Al mismo tiempo, el aumento de las células Th17 provoca un aumento de IL-17 y estimula la producción de TNF- α ; es así que las células T reguladoras que se encargarían de suprimir la respuesta de Th1, se hallan reducidas en los sujetos con diabetes y se presenta un desequilibrio de los subconjuntos de las células T que causan una respuesta inmunitaria adaptativa anormal (31).

VI.3.1 Gravedad de la infección por la COVID-19

Finalmente, relacionado al estado de nutrición y la gravedad del padecimiento por la COVID 19, evidencia científica a nivel mundial ha encontrado que por ejemplo, en Italia, a través de un estudio de cohorte, los adultos con cualquier grado de obesidad tuvieron más del doble de probabilidades de experimentar insuficiencia respiratoria y hasta 4 veces más probabilidades de ser ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cuando enfermaron por la COVID-19, en comparación con adultos similares que no presentaban exceso de peso (41).

Al mismo tiempo los resultados de la investigación mostraron como las personas que presentan cualquier grado de obesidad tenían un mayor riesgo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 e identificaron que por cada unidad aumentada del índice de masa corporal (IMC) se les asociaba significativamente con peores resultados clínicos (41,42).

Adicionalmente un estudio realizado en Nueva York, Estados Unidos declaró como criterios de riesgo de hospitalización en ese país a la edad de un rango entre 65-74 años, un IMC>40kg/m² y la insuficiencia cardíaca; pero especialmente además de estos dos, la insuficiencia cardíaca, el sexo masculino y la enfermedad renal crónica tenían una mayor relación con la probabilidad de requerir un ingreso a una unidad hospitalaria, además de desarrollar una enfermedad crítica posterior a su ingreso hospitalario (20).

Asociado a lo anterior también es importante mencionar que además de las complicaciones metabólicas e inmunológicas que presentan estos pacientes, se presentan importantes desafíos asociados al estado físico como la reducción del volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada que causa una disminución del flujo de las vías respiratorias en consecuencia de la limitación de la expansión troncal por el exceso de grasa visceral, la cual dificulta la liberación del flujo de aire y a su vez aumenta el riesgo de presentar una respiración deficiente, que como consecuencia debe de ser tratada con un mayor aporte de oxígeno suplementario, predisponiendo a los enfermos a infecciones de todo tipo por el uso de técnicas de ventilación alternas a la vía natural (27,28,36).

Es así que existe una interconexión entre la obesidad debido al aumento del tejido adiposo de tipo visceral y otros factores fisiológicos, el deterioro de la salud metabólica y la COVID-19 que causan el desarrollo de una inflamación crónica subclínica la cual funciona como un vector capaz de inducir una respuesta inmunológica exacerbada que impacte negativamente en el pronóstico de los pacientes que presenten obesidad y enfermen de la COVID-19 (43).

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La población adulta mexicana (>20 años) ha incrementado su mortalidad por las comorbilidades asociadas a la obesidad desde hace dos décadas; en este contexto y según los resultados epidemiológicos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 y la Covid-19 se ha encontrado que el 74.1% de la población adulta presenta sobrepeso (38.1%) u obesidad (36%) y que la prevalencia de obesidad más alta se dio en el grupo de edad entre 30 y 59 años(44); en la comparación por sexo, las mujeres presentaron una prevalencia de obesidad 27.6% más alta que los hombres y al contrario que en los resultados de la obesidad, los hombres mostraron una prevalencia del 13.4% más alta que en mujeres en el sobrepeso (44).

Del mismo modo en los resultados de dicho documento se concluye que alrededor de un tercio de los adultos mexicanos presentan hipertensión arterial y más de la mitad de esta población desconocía que la padecía. A su vez, se encontró que el 15.6% de los adultos mexicanos vive con diabetes y como dato importante se debe destacar que esta prevalencia fue mayor a la referencia que se tiene a nivel mundial con un 8.5%; así mismo se informa que el 30% de los adultos con diabetes desconocían que padecían de la enfermedad, lo cual implica una mayor probabilidad de complicaciones en el futuro por un retraso en el inicio del tratamiento. También los resultados de la encuesta mencionan que las alteraciones en las concentraciones de lípidos más comunes fueron: triacilglicéridos altos (49% de la población estudiada), colesterol HDL bajo (28.2%) y colesterol alto (26.4%) (44).

Por otra parte, los resultados del estudio de “Bello Chavolla et al”, realizado en México, determinó como factores de riesgo de mortalidad por la COVID-19 a la diabetes mellitus de inicio temprano, obesidad (por adiposidad visceral), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), edad avanzada, hipertensión arterial y otras enfermedades coronarias, enfermedad renal crónica, inmunosupresión o enfermedades que comprometan el sistema inmunitario del humano; particularmente la diabetes de inicio temprano demostró conferir un mayor riesgo de hospitalización y la obesidad un mayor riesgo de ingreso e intubación en la UCI (45).

Por ello, hablándose del problema de obesidad que México y el mundo enfrenta desde tiempo atrás , es viable recordar que en otras pandemias como la causada en el 2009 por el virus de la influenza H1N1, se encontró que las condiciones de un paciente que padece de obesidad incrementan sus posibilidades de contraer la infección y de complicar durante el curso de la enfermedad, además de también aumentar las posibilidades de desarrollar una cepa viral más virulenta puesto que son pacientes que mostraron tener altas tasas de diseminación del virus durante un tiempo prolongado (hasta un 104% más que el observado en las personas

delgadas), lo cual en un momento dado también podría afectar la efectividad de las vacunas o de los tratamientos para estas enfermedades, complicando su pronóstico e impactando en los niveles de mortalidad (46).

Es así que queda clara la existencia de una relación entre la obesidad como factor de riesgo y las enfermedades respiratorias, siendo este un padecimiento en el cual se presenta un aumento del tejido adiposo que se acompaña de comorbilidades que funcionan como factores que condicionan la gravedad de la enfermedad; esencialmente se ha estudiado y analizado esta relación entre obesidad y complicaciones clínicas a lo largo de esta década encontrándose una relación entre el tejido adiposo y el sistema inmunológico, de tal forma que, por ejemplo: se ha demostrado que en la obesidad como condición clínica existe una alta expresión de citosinas proinflamatorias y otros mediadores inmunológicos que causan un desequilibrio de la respuesta inmunológica contra patógenos externos como es el caso de SARS-CoV-2.

.

Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

VII.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores inmuno-metabólicos relacionados con el tejido adiposo y la gravedad de la COVID-19?

VI. JUSTIFICACIONES

Actualmente en México y gran parte del mundo se enfrenta una sindemia por la obesidad y la infección causada por la COVID-19, una situación que ha cobrado al menos 296,620 mil muertes en el país al corte del 11 de Diciembre del 2021 y que al mismo tiempo ha afectado a la sociedad en lo económico, psicológico y lo social al ser necesario y obligatorio el seguimiento de los protocolos de aislamiento social y nuevas normas de higiene; además de aumentar los gastos de los servicios de salud debido a factores como la alta demanda de medicamentos y de espacios para hospitalización (47).

La relación entre el tejido adiposo visto desde el punto de vista de la obesidad, en conjunto con el sistema inmunológico y el metabolismo representa un tema que se ha estudiado con anterioridad, sin embargo, con la llegada de nuevos patógenos como el virus SARS-CoV-2 se han generado nuevas incógnitas debido a la naturaleza de la propia enfermedad.

Es por ello, que en respuesta a la emergencia mundial que aún continúa enfrentándose, se debe obtener información precisa que permita disminuir el incremento acelerado de contagios y en el mejor de los casos, de defunciones a nivel mundial para que, en un momento dado, se pueda reestablecer la economía y las actividades sociales que han sido detenidas parcialmente y que al mismo tiempo continúan afectando a la sociedad.

Por lo anterior se plantea que a partir del desarrollo de este proyecto se aportará información para que el Licenciado en Nutrición e incluso el gremio de la salud, pueda tomar decisiones con base a un fundamento de la fisiopatología, que auxiliará en el desarrollo de tratamientos y/o acciones enfocadas a la prevención de la COVID-19 en la actual situación de emergencia que se enfrenta; basadas en una revisión sistemática de documentos en información reciente.

VII. OBJETIVOS

VII.1. Objetivo general

Revisar y analizar bibliografía que ayude a comprender la relación del tejido adiposo, el sistema inmunitario, el metabolismo y la gravedad de la enfermedad por la COVID-19.

VII.2. Objetivos específicos

- 1.- Sustentar bajo evidencia reciente, la relación de la gravedad por la COVID-19 con el tejido adiposo, sistema inmunitario y el metabolismo.
- 2.-Identificar y analizar cuáles han sido los mecanismos descritos de la COVID-19 que le permiten interactuar con el tejido adiposo, el metabolismo y el sistema inmunitario.

VIII. MÉTODO

VIII.1. Identificación de la literatura

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales hemerotecas virtuales de acceso libre, y páginas de internet oficiales de las secretarías de gobierno, organización mundial de la salud, así como de otras dependencias a fines a esta, con el propósito de encontrar la información necesaria para desarrollar este trabajo.

Las principales bases de datos consultadas serán: PUBMED, REDALYC, ELSEVIER, SCIELO, GOOGLE SCHOLAR; se realizó una búsqueda para identificar estudios cuyos términos clave en español y en inglés radicarán en:

ESPAÑOL	INGLES
COVID-19/ SARS-CoV-2 / Nuevo coronavirus	COVID-19 /SARS-CoV-2 / Novel coronavirus
Obesidad	Obesity
Sistema Inmunológico**	Immune System**
Disfunción del tejido adiposo	Adipose tissue disfunction
Complicaciones	Complications
Salud metabólica	Metabolic health
Nutrición	Nutrition
Estado nutricional	Nutritional Status

** Para el término sistema inmunológico/ immune system se realizó una búsqueda más extensa con las siguientes palabras: Citoquina/ Cytokine, Inflamación/ inflammation, interleucina/ interleukin.

VIII.2. Selección de los estudios

Se incluyó material bibliográfico que cumpliera con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Artículos científicos sobre la COVID-19 y su relación con el estado de nutrición y el tejido adiposo.
- Artículos que aportaran información sobre la relación entre el tejido adiposo y el sistema inmunológico.
- Artículos que relacionaran el tejido adiposo, sistema inmunológico y el metabolismo con la COVID-19.
- Artículos que hayan sido publicados en revistas indexadas, sitios oficiales.
- Artículos publicados desde enero del 2020 limitando el idioma a español e inglés.
- Artículos en texto completo.
- Estudios observacionales y revisiones de estudios

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Se excluyeron los artículos que:

- No cumplieran con uno o más de los criterios de inclusión
- Aquellos artículos que no aportaran información relacionada con el marco conceptual del protocolo.
- Aquellos artículos que declararon tener un conflicto de interés que influyó en las resoluciones del autor.

VIII.3. Evaluación de la calidad de los estudios

- Para analizar y evaluar la calidad de cada uno de los artículos que se seleccionaron se utilizaron los niveles de evidencia científica que se presentan en los siguientes listados

Según el nivel de evidencia:

- a) **(1++)** Para aquellos metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
- b) **(1+)** Para aquellos metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
- c) **(1-)** Para aquellos metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
- d) **(2++)** Para aquellas revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
- e) **(2+)** Para aquellos estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar con una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
- f) **(2-)** Para estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.

Según el grado de recomendación:

(A) Para al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.

(B) Para un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.

(C) Para un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente

consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++.

(D) Para aquellos con nivel de evidencia 3 o 4, o extrapolación de calificados como 2+.

VIII.4. Recolección de los datos y control de los procesos

Para este apartado se procederá de la siguiente manera:

1.- Se realizó la búsqueda en los principales repositorios, mencionados con anterioridad.

2.-Se descargó el archivo en PDF o se accederá desde la página oficial.

3.-Se revisó cada artículo para aplicar los criterios de inclusión y posteriormente se realizó un breve resumen en el cual describieron las ideas principales o aquellas que auxilian a desarrollar los propósitos de esta investigación.

VIII.5. Síntesis de los datos

Para la síntesis se clasificó la información de acuerdo a los temas que se abordaron; con los extractos obtenidos se formó un resumen en el cual se resuelve la pregunta de investigación y se citó la bibliografía utilizada usando el sistema Vancouver, auxiliándose del software “Zotero” en su versión 5.0.82 para administrar las referencias bibliográficas.

VIII.6. Esquema de trabajo

Posterior a la aprobación del protocolo, se procedió a la búsqueda de la información utilizando las palabras clave antes citadas. A continuación de la búsqueda se procedió a seleccionar los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y los que no cumplieron, fueron descartados. Una vez que se tuvieron los artículos se procedió a la síntesis de estos citando la fuente bibliográfica.

IX. DESARROLLO DEL ESQUEMA DE TRABAJO

Título	Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships
Autor	Barry M Popkin, Shufa du,Guillermo D. Verde, Melinda A. Beck, Taghred Algaith, Christopher H. Herbst, Reem F. Alsukait, Mohamed Alluhidan, Nahar Alazemi, Meera Shekar
Revista	Obesity reviews
Año de publicación	2020
Diseño de estudio	1+
Grado de recomendación	A
Resultados	<p>Después de una búsqueda sistemática de la literatura en chino e inglés sobre COVID-19, se utilizaron 75 estudios para realizar una serie de metanálisis sobre la relación de las personas con obesidad-COVID-19 en todo el espectro desde el riesgo hasta la mortalidad. Se presenta una revisión sistemática de las vías mecánicas para COVID-19 y las personas con obesidad.</p> <p>El análisis combinado muestra que las personas con obesidad tenían más riesgo de COVID-19 positivo, >46,0 % más alto (OR = 1,46; IC del 95 %, 1,30–1,65; $p < 0,0001$); para hospitalización, 113 % mayor (OR = 2,13; IC 95 %, 1,74–2,60; $p < 0,0001$); para ingreso en UCI, 74 % mayor (OR = 1,74; IC 95 %, 1,46–2,08); y para la mortalidad, un aumento del 48 % en las muertes (OR = 1,48; IC 95 %, 1,22–1,80; $p < 0,001$).</p> <p>Las vías mecánicas para las personas con obesidad se presentan en profundidad para los factores relacionados con el riesgo de COVID-19, la gravedad y su potencial para disminuir los tratamientos terapéuticos y profilácticos entre estas personas.</p> <p>Las personas con obesidad están relacionadas con grandes aumentos significativos en la morbilidad y mortalidad por COVID-19.</p>

Título	Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019?
Autor	Paul MacDaragh Ryan, Noel M. Caplice
Revista	The obesity Society
Año de publicación	2020
Diseño de estudio	2++
Grado de recomendación	B
Resultados	<p>Los predictores emergentes de malos resultados incluyen edad avanzada, sexo masculino, enfermedad cardiovascular preexistente y factores de riesgo que incluyen hipertensión, diabetes y, más recientemente, obesidad.</p> <p>Este artículo postula nuevos predictores impulsados por la obesidad de malos resultados de COVID-19, además de los riesgos existentes más obvios asociados con la obesidad, incluida la enfermedad cardio-metabólica y el síndrome de hipoventilación en pacientes de cuidados intensivos.</p> <p>Este artículo también describe un marco mecánico teórico mediante el cual el tejido adiposo en personas con obesidad puede actuar como un reservorio para una propagación viral más extensa, con mayor excreción, activación inmunitaria y amplificación de citoquinas. Propone estudios para probar este concepto de reservorio con un enfoque en vías específicas de citocinas que podrían amplificarse en personas con obesidad y COVID-19.</p>

Título	COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management
Autor	Charlotte Steenblock, Peter E H Schwarz, Barbara Ludwig Andreas Linkermann, Paul Zimmet, Konstantin Kulebyakin
Revista	The lancet, diabetes and endocrinology
Año de publicación	2021
Diseño de estudio	2+
Grado de recomendación	C
Resultados	<p>Las comorbilidades comunes en las personas adultas como la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la enfermedad pulmonar, cardiovascular, renal, del hígado graso asociado a la disfunción metabólica (MAFLD por sus siglas en ingles), y la edad, influyen en la progresión y el pronóstico de la COVID-19.</p> <p>El exceso de adiposidad es un factor de riesgo de la COVID-19 grave y mortalidad a través de una serie de mecanismos como el aumento de la inflamación, la hipercoagulación y la obstrucción mecánica; en cuanto a la inflamación, se sospecha que la disfunción metabólica podría conducir a un estado crónico inflamatorio, dado que las citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucinas 6 y 1β, están reguladas al alza en el tejido adiposo de pacientes con síndrome metabólico.</p> <p>Así mismo la disfunción en la señalización de la insulina contribuye aún más a la inflamación crónica a través de la activación de AP-1 y NFκB, lo que conduce a una disminución de las citocinas antiinflamatorias y un aumento de TNFα, IL-6 e IL-1β, promoviendo un perfil predominantemente proinflamatorio que aumenta la resistencia a la insulina. La sinergia entre la COVID-19 la DMT2 y la obesidad podría amplificar aún más la respuesta inflamatoria y regular a la baja las respuestas de interferón, lo que contribuye a una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con diabetes y obesidad.</p>

Título	Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19
Autor	Adryana Cordeiro, Amanda Ribamar, Andrea Ramalho
Revista	Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology
Año de publicación	2022
Diseño de estudio	2+
Grado de recomendación	D
Resultados	<p>En la obesidad, el tejido adiposo se expande y la vascularización insuficiente conduce a hipoxia, causando apoptosis y necrosis, lo cual desencadena una tormenta de adipocinas, quimiocinas y citocinas inflamatorias, estimulando la lipólisis y la resistencia a la insulina; en este ambiente inflamatorio se reclutan macrófagos M1, células T, B, neutrófilos y mastocitos y por el contrario, las poblaciones de macrófagos M2, T helper tipo 2 y células T reguladoras permanecen o incluso disminuyen.</p> <p>Esto cambia el equilibrio de un estado antiinflamatorio a un estado altamente inflamatorio que causa la secreción de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α), IL-1β, interferón γ (IFN-γ), IL-6 y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1); al mismo tiempo se presenta una disfunción endotelial causada por los 3 primeros factores mencionados anteriormente, que en conjunto con la expresión desregulada de adipocinas como la leptina y la resistina en el tejido adiposo de pacientes obesos provoca un aumento de la expresión de la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que conduce a disfunción vascular y estrés oxidativo.</p> <p>En el tejido adiposo visceral hay una alta expresión del receptor de la ECA2 y referido a ello, los estudios muestran que cada aumento de 10 cm² en el tejido adiposo visceral se asoció con una probabilidad 1,37 veces mayor de tratamiento en la UCI y 1,32 veces mayor de ventilación mecánica entre pacientes hospitalizados. Y, por cada centímetro adicional de circunferencia de la cintura, hubo un riesgo 1,13 mayor para el</p>

	<p>tratamiento en la UCI y 1,25 veces mayor para la ventilación mecánica</p> <p>MAFLD podría representar, por sí mismo, una condición de fragilidad, debido a la lipotoxicidad en curso, estado inflamatorio crónica la insulino resistencia, estrés oxidativo y respuesta inmune, o ser un marcador de trastornos metabólicos coexistentes adicionales que agravarán el curso clínico de COVID-19.</p>
--	---

Título	Review: Obesity and COVID-19: A Detrimental Intersection
Autor	Maria Alessandra Gammone y Nicolantonio D’Orazio
Revista	Frontiers in Endocrinology vol. 12
Año de publicación	2021
Diseño de estudio	4
Grado de recomendación	D
Resultados	<p>La obesidad es una comorbilidad que pone en riesgo a aquellos que enferman de la COVID-19; en ellos se presenta una inflamación crónica de bajo grado que se correlaciona positivamente con el IMC, la circunferencia de la cintura y el tejido adiposo visceral en personas obesas, evidenciado por niveles séricos basales elevados de Proteína C reactiva, TNF-α e IL-6.</p> <p>Las citocinas proinflamatorias en la obesidad activan dos vías de señalización: el factor nuclear-kB (NF-kB) y la vía c-Jun NH2-terminal quinasa (JNK), que regula a la baja los factores de transcripción antiinflamatorios, propagando así los procesos inflamatorios.</p> <p>Además, el perfil de adipocinas está desequilibrado a favor de la leptina y la inflamación de bajo grado; este perfil vincula diversos trastornos metabólicos con manifestaciones inflamatorias. De hecho, en un análisis transversal que incluyó 30 pacientes (edad 65,60 \pm 13,11 años) con diagnóstico de COVID-19. Relacionó 1,37 veces mayor posibilidad de tratamiento en unidad de cuidados intensivos y 1,32 veces mayor riesgo de ventilación mecánica invasiva en aquellos que presentaron un aumento en el área de grasa visceral en 10 cm² a nivel de la primera vértebra lumbar.</p> <p>Sin embargo, la COVID-19 también se ha relacionado con un aumento de la coagulación y accidentes trombóticos y en algunos casos insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada.</p>

Título	The potential impacts of obesity on COVID-19
Autor	Ahmed Abdalazim Dafallah Albashir,
Revista	Clinical Medicine (London, England) Vol.20 (4)
Año de publicación	2020
Diseño de estudio	3
Grado de recomendación	D
Resultados	<p>Dependiendo del grado y distribución del exceso de tejido adiposo, la obesidad puede causar y/o exacerbar progresivamente una variedad de comorbilidades, incluyendo dislipidemia, hipertensión, DMT2, y enfermedades cardiovasculares, que al mismo tiempo se han asociado con un curso clínico grave de COVID-19 y una mayor mortalidad. La obesidad se caracteriza por un estado de inflamación crónico de bajo grado en el cual se afectan varios niveles de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. El tejido adiposo expandido observado en adultos obesos se debe principalmente a la hipertrofia de los adipocitos y es probable que estos adipocitos hipertróficos llenos de lípidos activen el retículo endoplásmico y las respuestas de estrés mitocondrial junto con el cizallamiento que induce el estrés mecánico en el entorno extracelular. Estos factores juntos promueven la activación de un estado proinflamatorio crónico dentro del tejido adiposo.</p> <p>Se ha reconocido la diabetes mellitus como una de las comorbilidades más comunes asociadas con las hospitalizaciones por COVID-19. El exceso de TNF alfa afecta la translocación del transportador de glucosa tipo 4 a la superficie de las células del músculo esquelético, lo que lleva a una mayor movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo hacia la circulación. Los ácidos grasos libres y los triglicéridos se liberan en el torrente sanguíneo, lo que conduce a la acumulación de grasa ectópica en el músculo esquelético, el hígado y las células β pancreáticas, que resultan en un deterioro del funcionamiento de los tejidos y una resistencia sistémica a la insulina.</p>

	<p>Otro factor abordable para la resistencia a la insulina es que, la abundancia de TNF alfa, leptina y otros mediadores proinflamatorios bloquean la producción de adipocinas que sensibilizan a la insulina, como la adiponectina.</p>
--	--

Título	Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a posible link to adverse clinical outcomes
Autor	Emmanouil Korakas, Ignatios Ikonomidis, Foteini Kousathana ,Konstantinos Balampanis, Aikaterini Kountouri, Athanasios Raptis, Lina Palaiodimou, Alexander Kokkinos, y Vaia Lambadiari
Revista	American Journal of physiology- Endocrinology and metabolism
Año de publicación	2020
Diseño de estudio	2+
Grado de recomendación	D
Resultados	<p>Los adipocitos hipertróficos disfuncionales en la obesidad producen una cantidad excesiva de citocinas como IL-6, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos-1, leptina e inhibidor del activador del plasminógeno-1, entre otras, lo que conduce a un mayor reclutamiento de macrófagos de tipo M1 polarizados, que producen altas cantidades de moléculas proinflamatorias como IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα y MCP-1; efecto que se potencia también por la acción del aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres a través de la vía NF-κB. El efecto acumulativo de lo anterior resulta en un estado de inflamación crónica e hipercitoquinemia que conduce a una inmunidad innata defectuosa y crea un terreno propicio para la respuesta hiperinflamatoria en casos graves de COVID-19.</p> <p>La inmunidad adaptativa también se ve afectada; estudios muestran una disminución de las células T CD4+ vírgenes y un desequilibrio de las células T auxiliares CD4+ hacia los subconjuntos proinflamatorios Th17 y Th22. De igual forma, en pacientes con COVID-19, los recuentos periféricos de células T CD4+ y CD8+ son bajos, pero con una mayor proporción de células Th17 proinflamatorias.</p> <p>En cuanto a anomalías vasculares, en la obesidad se presenta una exposición crónica de las células endoteliales al aumento de los niveles circulantes de leptina, que conducen a una disminución de la producción de óxido nítrico y una mayor expresión de MCP-1, lo desencadena una mayor infiltración de</p>

	<p>leucocitos en el endotelio. El tejido adiposo perivascular, que ejerce efectos anticontráctiles sobre el endotelio en individuos delgados, contribuye a la vasoconstricción y al mal funcionamiento endotelial en la obesidad a través del aumento de la secreción de TNFα, IL-6, especies reactivas de oxígeno (ROS) y quemerina mientras regula a la baja la producción de óxido nítrico.</p>
--	--

Título	Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics
Autor	Andreas Ritter, Nina-Naomi Kreis, Frank Louwen y Juping Yuan
Revista	International Journal of molecular sciences
Año de publicación	2020
Diseño de estudio	2++
Grado de recomendación	B
Resultados	<p>La expansión de los adipocitos y la vascularización insuficiente conducen a la hipoxia, apoptosis/necrosis de adipocitos; flujo irregular de ácidos grasos; y mayor secreción de adipocinas, citocinas y quimiocinas inflamatorias. Esto provoca una infiltración masiva de células inmunitarias que promueve aún más la inflamación, estimula la lipólisis y alimenta la resistencia a la insulina, lo que resulta en una disfunción de los adipocitos. Como consecuencia, en el tejido adiposo se crea un ambiente inflamatorio local de bajo grado, que recluta macrófagos inflamatorios M1, células T, células B, neutrófilos y mastocitos. Por el contrario, las poblaciones de células T helper tipo 2, macrófagos M2 y células T reguladoras permanecen o incluso disminuyen en etapas posteriores de obesos; cambiando el equilibrio de un estado inmunitario antiinflamatorio regulador con la secreción de citocinas inmunorreguladoras que incluyen interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-10, IL-13 e IL-33 a un estado altamente inflamatorio que causa la secreción de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF-α), IL-1β, interferón γ (IFN-γ) e IL-6, lo que conduce al desarrollo de un síndrome crónico y sistémico.</p> <p>La inflamación asociada a la obesidad provoca un desequilibrio entre los estados proinflamatorio/procoagulante y antiinflamatorio/anticoagulante del endotelio. Diversos tipos de células como adipocitos, estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo y células inmunes en la obesidad secretan y liberan varios factores proinflamatorios que incluyen IL-6, IL-1, TNF-α, leptina y MCP-1 que activan las células endoteliales mejorando la adhesión de leucocitos y monocitos al endotelio e induciendo la infiltración de macrófagos proinflamatorios, lo que</p>

a su vez aumenta los niveles de factores inflamatorios, empeorando la inflamación en el endotelio. En particular, el tejido adiposo perivascular juega un papel crucial en la disfunción vascular inducida por la obesidad ya que, la hipoxia, la inflamación y el estrés oxidativo conducen a un deterioro en la liberación de factores vasoactivos y al mismo tiempo se pierde la función anticontráctil normal del mismo en la obesidad.

El endotelio enfermo de obesidad puede facilitar la infección por SARS-CoV-2 y causar endotelitis generalizada, coagulopatía, trombosis arterial y venosa.

Por otra parte, la concentración y producción de óxido nítrico (ON) endotelial se suprimen en la obesidad y se producen niveles más altos de ON inducible que son más tóxicos y se encuentran en adipocitos y macrófagos proinflamatorios.

Al mismo tiempo las ERO están elevadas en la obesidad y provocan graves alteraciones patológicas; por ejemplo, la hipernutrición crónica induce la producción de superóxido (O_2^-), la fosforilación oxidativa mitocondrial y la disfunción endotelial/desacoplamiento de Enos, es así que la inflamación crónica en el TA obeso puede promover aún más la infiltración de macrófagos inflamatorios productores de ERO.

Colectivamente, la obesidad altera el delicado equilibrio y promueve el desarrollo de disfunción endotelial vascular. Las alteraciones en este equilibrio predisponen al endotelio vascular hacia estados protrombóticos y proaterogénicos, que resultan en activación plaquetaria, deterioro de la coagulación y trombosis, que conduce al daño y falla de órganos vitales.

Título	Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review
Autor	Fien Demeulemeester, Karin de Punder, Marloes van Heijningen, and Femke van Doesburg
Revista	Cells vol. 10,4 933.
Año de publicación	2021
Diseño de estudio	1+
Grado de recomendación	A
Resultados	<p>La obesidad está asociada con la inflamación crónica, que resulta de la actividad de las células inmunitarias en el tejido adiposo disfuncional (visceral), la presencia excesiva e hipertrofia de adipocitos provoca hipoxia, que induce la infiltración de células inmunes en el tejido adiposo como resultado de la expresión de moléculas quimioatrayentes, estrés celular y apoptosis.</p> <p>La obesidad induce resistencia a la insulina (RI) y en el tejido adiposo, esta es promovida por la acumulación excesiva de lípidos, lo que provoca hipoxia e inflamación con una posterior invasión de macrófagos en el tejido adiposo que deteriora aún más la señalización de la insulina al liberar citocinas proinflamatorias; Como consecuencia de la RI, se producen niveles más altos de ácidos grasos libres (AGL) que abandonan el tejido adiposo y entran en la circulación, afectando aún más la acción de la insulina en otros órganos y tejidos metabólicamente activos, conduciendo a una resistencia sistémica a la insulina; Se ha demostrado que el tamaño del tejido adiposo visceral y el tamaño de los adipocitos está directamente asociado con la resistencia sistémica a la insulina.</p> <p>La RI es inducida por los adipocitos y las células inmunitarias relacionadas; el tejido adiposo de individuos obesos contiene cantidades elevadas de macrófagos similares a M1, que producen citocinas proinflamatorias, como TNF-α e IL-6. Las cuales inhiben vías de señalización de la insulina en múltiples tejidos, por ejemplo la producción de TNF-α por los macrófagos M1 relacionada positivamente con el tamaño de la masa de</p>

	<p>tejido adiposo, induce la fosforilación e inactivación de los receptores de insulina y activa la lipólisis, lo que aumenta la carga de AGL y por otra parte la producción de IL-6 de los adipocitos y células inmunitarias relacionadas también se le asocia con la cantidad de grasa corporal y ésta induce la producción de la proteína C reactiva (PCR) proinflamatoria de fase aguda y aumenta los niveles de fibrinógeno, dando como resultado un estado protrombótico.</p> <p>La hiperleptinemia es un factor de riesgo para el desarrollo de trombos ya que afecta la coagulación de la sangre al mejorar la expresión de proteínas protrombóticas y antifibrinolíticas en las células vasculares e inflamatorias y, por lo tanto, produce un estado más hipofibrinolítico, aumentando el riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas en la COVID-19.</p> <p>Finalmente, y no menos importante, se sabe que el estrés oxidativo es la principal causa de disfunción endotelial. Y en la obesidad se genera estrés oxidativo a través de diferentes vías, como la hiperglucemia, conocida por desencadenar daño vascular al inducir la acumulación de especies reactivas de oxígeno y activación de NF-κB, un factor de transcripción que interviene en la inflamación vascular.</p> <p>La producción exacerbada de citocinas proinflamatorias por parte del tejido adiposo aumenta aún más los niveles de estrés oxidativo y promueve la regulación al alza de los factores procoagulantes y las moléculas de adhesión en el endotelio, la regulación a la baja de las proteínas reguladoras de los anticoagulantes aumenta la generación de trombina y mejora la activación plaquetaria.</p>
--	--

Título	The Role of Obesity in the Immunopathogenesis of COVID-19 Respiratory Disease and Critical Illness
Autor	Stephen J. Kuperberg y Brianne Navetta-Modrov
Revista	American Journal of Respiratory cell and molecular biology
Año de publicación	2021
Diseño de estudio	3
Grado de recomendación	D
Resultados	<p>La defensa inicial del huésped contra un nuevo virus se basa por completo en la respuesta inmunitaria innata rápida e inespecífica. Por lo tanto, el impacto de la obesidad sobre la inmunidad innata desempeña un papel crucial en la gravedad de la enfermedad por COVID-19. La obesidad crea un estado de meta-inflamación, caracterizado por respuestas inmunitarias innatas proinflamatorias que sustentan la patogenia de varias afecciones relacionadas con la obesidad, incluida la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad del hígado graso no alcohólico.</p> <p>El tejido adiposo secreta directamente TNF α, IL-1 e IL-6 proinflamatorios, con activación aguas abajo del factor de transcripción NF-κB, lo que genera un estado de estrés oxidativo; además la regulación disfuncional de las adipocinas se ve involucrada en el desarrollo de la inflamación, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Por su parte, la adiponectina es deficiente en la obesidad y por otro lado la leptina se encuentra elevada debido a una resistencia del organismo, este estado hiperleptinémico conduce a una inmunosupresión en los pacientes obesos, quienes presentan defectos en la función de los neutrófilos, alteración de la señalización y la quimiotaxis de las citocinas.</p> <p>La obesidad provoca una reducción de la timopoyesis y restringe la diversidad de TCR y por lo tanto, se le ha asociado con una alteración del control inmunitario mediado por células T. Aunque el número de células T CD8 puede estar aumentado en la obesidad, se ha demostrado que la obesidad, afecta las respuestas de las células T de memoria contra la infección viral,</p>

	<p>lo cual puede dar como resultado un recuento más bajo de leucocitos y una disminución de los subconjuntos de CD4 y CD8, resultando con ello, funciones alteradas del estallido oxidativo de los monocitos en estos pacientes.</p>
--	--

Título	Immunometabolic Dysregulation at the Intersection of Obesity and COVID-19
Autor	Collins N. Khwatenge, Marquette Pate, Laura C. Miller, y Yongming Sangcorresponding
Revista	Frontiers in Immunology
Año de publicación	2021
Diseño de estudio	2++
Grado de recomendación	B
Resultados	<p>El entorno fisiológico de la obesidad y los síndromes metabólicos pueden socavar el sistema inmunitario humano directamente mediante la alteración de la integridad del tejido linfoide, el cambio de la activación de los leucocitos y los fenotipos inflamatorios, y el deterioro de la especificidad de las células T efectoras y las células B para resolver la infección por patógenos, incluidos los virus respiratorios.</p> <p>En comparación con los controles sanos, los pacientes con COVID-19 tienen una activación proinflamatoria de los macrófagos pulmonares y los monocitos sanguíneos, un recuento de leucocitos sanguíneos más bajo, en particular el de las células T, y una activación inadecuada de las células NK y T). Aunque pocos estudios han demostrado si la desregulación inmunitaria relacionada con la obesidad contribuye directamente a la alteración inmunitaria por el SARS-CoV-2, la alta asociación de la obesidad con los casos graves de COVID-19 indica este potencial. Sin embargo, hay 3 enlaces cruzados potenciales que incluyen lo siguiente: (1) el tropismo amplio de tejido/célula del SARS-CoV-2 con énfasis en la susceptibilidad en los adipocitos; (2) desregulación inmunitaria cruzada que incluye supresión de IFN, hiperinflamación y trombosis, atrofia de células T y trastornos autoinmunes; y (3) alteración metabólica de la biosíntesis de glucosa y lípidos.</p>

Título	Metabolic dysfunction and immunometabolism in COVID-19 pathophysiology and therapeutics
Autor	Rachael Batabyal, Nathaniel Freishtat, Elaise Hill, Muhammad Rehman, Robert Freishtat y Ioannis Koutroulis.
Revista	Interntional Journal of Obesity
Año de publicación	2021
Diseño de estudio	2+
Grado de recomendación	D
Resultados	<p>El efecto de la obesidad y la diabetes en las vías inmunometabólicas favorece un estado proinflamatorio y puede explicar el mayor riesgo de COVID-19 en pacientes con enfermedades crónicas.</p> <p>Los hallazgos indicaron que las células inmunitarias afectan las vías metabólicas, al mostrarse una regulación positiva de citocinas inflamatorias como TNF-α, IL-6 e IL-1β, así como de reactantes de fase aguda, incluida la proteína C reactiva y la ferritina en el tejido adiposo y el suero en pacientes con obesidad; por tal motivo se concluye que la disfunción metabólica en la resistencia a la insulina y la obesidad está asociada con la regulación positiva de las células inmunitarias y las citoquinas, que contribuyen a un proceso inflamatorio subclínico crónico; la cual permite una respuesta hiperinmune secundaria a un evento infeccioso, incluido el causado por el SARS-CoV-2.</p> <p>La función metabólica parece depender parcialmente del mecanismo por el cual se expanden los adipocitos, (hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo), asociadas con un aumento de la inflamación, la resistencia a la insulina y un aumento del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1α); donde la condición hipóxicas crónicas de la obesidad activa HIF-1α en los macrófagos, aumentando la glucólisis y la fosforilación oxidativa e induce la polarización de los macrófagos M1. Por lo tanto, los pacientes con obesidad tienen propensión a una respuesta hiperinmune secundaria a la hipoxia adipocitaria que da como resultado inflamación e hipoperfusión que solo empeora la hipoxia celular.</p>

Título	Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity
Autor	Gabriel Pasquarelli-do-Nascimento, Heloísa Antoniella Braz-de-Melo, Sara Socorro Faria, Igor de Oliveira Santos, Gary P. Kobinger y Kelly Grace Magalhães
Revista	Frontiers in Endocrinology
Año de publicación	2020
Diseño de estudio	2++
Grado de recomendación	C
Resultados	<p>En pacientes con obesidad, en los que el tejido adiposo blanco (WAT) está exacerbado y el tejido adiposo marrón (BAT) está disminuido, el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) se activa crónicamente y predispone al individuo a alteraciones cardíacas y renales que no solo están asociadas con la hipertensión arterial sino también con la señalización de la insulina en los tejidos periféricos, el estado inflamatorio del páncreas y el perfil de muerte de las células β.</p> <p>Las personas con obesidad son más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 y a la progresión de la COVID-19, al mostrar una activación aberrante del SRAA, niveles elevados de ECA2, cantidades bajas de Ang(1-7), inmunidad antiviral disminuida, cantidades más altas de EAT(Tejiado adiposo epicardico) y presencia de depósitos de lípidos en las vías respiratorias grandes, que potencialmente actúan como reservorios virales en las proximidades del corazón y los pulmones, y mayores posibilidades de transdiferenciación liofibroblastos (LiF) LiF-miofibroblastos que causan fibrosis pulmonar.</p> <p>Durante la obesidad, las citocinas proinflamatorias se sobreexpresan concomitantemente con la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos que conduce a un microambiente hipóxico asociado a una necrosis celular que activa la respuesta inmune local. En el WAT, los macrófagos, las células NK, los linfocitos T y B son fuentes importantes de interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa; Además, los macrófagos son</p>

	<p>reclutados por una mayor expresión de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y polarizados a su perfil proinflamatorio debido a la abundancia de IL-6 y TNF-α. El enorme infiltrado de macrófagos en el tejido adiposo que acompaña a la obesidad aumenta la fuente de mediadores inflamatorios, manteniendo así una inflamación crónica y persistente que afecta el metabolismo sistémico y la respuesta inmune.</p> <p>Por otro lado, se han encontrado alteraciones en los parámetros de coagulación de la sangre, al encontrarse que la COVID-19 se complica con coagulopatía y coagulación intravascular diseminada o se asocia con hipercoagulabilidad junto con un estado inflamatorio grave; donde una parte importante de los pacientes con COVID-19 suele presentar un patrón de elevado en los niveles de dímero D y productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, mientras que las anomalías en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina y el recuento de plaquetas son relativamente poco frecuente en las presentaciones iniciales.</p> <p>Además de los cambios metabólicos y hemodinámicos, la adiposidad central también se caracteriza por un proceso de estrés oxidativo sistémico, que conduce a la pérdida de las propiedades antitrombóticas del endotelio. Este mecanismo sustenta parcialmente a la obesidad como un cuadro clínico protrombótico, presentando activación plaquetaria aumentada y fibrinólisis disminuida; así mismo la estimulación del endotelio vascular, las plaquetas y otras células vasculares circulantes por la producción exacerbada de citocinas proinflamatorias por parte de las personas con obesidad, promueve la regulación al alza de los factores procoagulantes y las moléculas de adhesión, la regulación a la baja de las proteínas reguladoras de los anticoagulantes, el aumento de la generación de trombina y la activación plaquetaria mejorada.</p> <p>.</p>
--	---

Título	Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – Covid-19 as a case study
Autor	MF Landecho, M. Marin-Ot, B. Recalde-Zamacona, I Bilbao, Gema Frühbeck
Revista	European Journal of Internal Medicine
Año de publicación	2021
Diseño de estudio	2++
Grado de recomendación	B
Resultados	<p>La obesidad promueve un estado inflamatorio crónico de bajo grado que se desarrolla después de la activación de los macrófagos residentes en el tejido adiposo, promoviendo el reclutamiento de macrófagos polarizados M1, que muestran un fenotipo proinflamatorio, aumentando la producción local y sistémica de citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL-6 y otros).</p> <p>Los autores definen la presencia de la tetrada de obesidad severa por COVID-19, donde la obesidad conlleva un aumento del <u>estado proinflamatorio</u> por el aumento de IL-6, il-8 y TNFα de la respuesta inmunológica innata, así como el <u>incremento de la disfunción endotelial y protrombótico</u> por el aumento de la angiotensina II, el <u>factor de von Willebrand</u> , el factor VIII de la cascada de la coagulación , la trampa extracelular de neutrófilos y el factor tisular . asociado a un <u>reordenamiento hormonal</u>, fomentado por la elevación de la leptina y reducción de la adiponectina; causando en conjunto una <u>disminución de la aptitud cardiorrespiratoria</u> y limitación de la capacidad respiratoria, que resulta en complicaciones para el diagnóstico de aquellos que padecen de la COVID-19 y presentan obesidad.</p>

Título	Editorial: Obesity, metabolic phenotypes and COVID-19
Autor	Despina Sanoudou, Michael A. Hill, Matthew J. Belanger, Kevin Arao, Christos S. Mantzoros
Revista	Metabolism, clinical and experimental
Año de publicación	2022
Diseño de estudio	2++
Grado de recomendación	C
Resultados	<p>La obesidad altera la integridad de múltiples tejidos, entre ellos el tejido adiposo, del tracto respiratorio, linfático e intestinal. En el tejido adiposo, la hiperinsulinemia impulsada por la sobrenutrición induce hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, seguida de hipoxia, muerte de los adipocitos, lipotoxicidad y matriz extracelular alterada, que promueven la producción excesiva de adipocinas y mediadores inflamatorios, reclutando una variedad de células inmunes diferentes a las del tejido adiposo.</p> <p>A nivel molecular, las células dendríticas en el tejido adiposo (TA) presentan una expresión aumentada del receptor tipo toll (TLR) que conduce a la activación del macrófago M1, mientras que la secreción de citocinas inflamatorias (como TNF, IL-6, angiotensina II y activador 1 del plasminógeno) promueven la activación sistémica de macrófagos M1. Al mismo tiempo, la mayor secreción de adipocitoquinas (y especialmente leptina y resistina) aumenta aún más la producción de TNF, IL6 e IL12, impactando directamente en las vías del factor nuclear kappa B y JNK y activando la respuesta proteica desplegada.</p> <p>Por otro lado, en la obesidad, la activación del inflamasoma NLRP3 observado en el TA media la activación de especies reactivas de oxígeno, la liberación de interleucinas 1β y 18, la producción de radicales libres de oxígeno y la promoción de un estado proinflamatorio sistémico que también puede promover la presentación de tormenta de citoquinas.</p> <p>En los tejidos linfoides, la acumulación de lípidos ectópicos altera la estructura y la función de estos lo cual conduce a un desarrollo deficiente de los leucocitos, una distribución,</p>

	<p>activación y respuesta alterada de la subpoblación de leucocitos, que compromete la respuesta celular linfoide innata por lo cual hace que las personas obesas conduzcan a resultados graves de COVID-19.</p> <p>Finalmente, se ha descrito un mayor riesgo de hipercoagulabilidad, por lo tanto, de trombosis arterial y venosa en pacientes con COVID-19. En particular, los pulmones de pacientes que murieron por SDRA por COVID-19 muestran trombosis pulmonar y angiogénesis vascular que son únicas en comparación con SDRA sin COVID-19.</p>
--	---

X. CONCLUSIONES

La obesidad por sí misma es determinante para presentar un aumento del riesgo de morbimortalidad por la COVID-19 sin embargo, los padecimientos subyacentes que la acompañan como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, complican aún más el curso de la enfermedad. Según la literatura consultada, se concluye que los espectros determinantes de las afecciones al sistema inmunológico son:

1.- Alta expresión de citocinas inflamatorias en pacientes que presentan un estado de sobrealimentación crónico (obesidad), debido a la expansión de los adipocitos y la vascularización insuficiente, que inicialmente conduce a un estado hipóxico capaz de terminar en necrosis de las células adiposas, el cual causa un desequilibrio en los grupos celulares de la inmunidad innata y adaptativa que actúan contra patógenos y con ello se ve afectada la respuesta del sistema inmunológico; ejemplo de ello, es el recambio de la población de macrófagos, al reclutarse mayormente macrófagos de tipo M1, células T, B neutrófilos y mastocitos, debido a la hipoxia en el tejido adiposo por insuficiencia vascular cuando este se expande. Por el contrario las poblaciones de células T helper tipo 2, macrófagos M2 y células T reguladoras permanecen o incluso disminuyen en etapas posteriores de pacientes con obesidad, cambiando el equilibrio de un estado inmunitario antiinflamatorio regulador con la secreción de citocinas inmunorreguladoras que incluyen interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-33 a un estado altamente inflamatorio, que causa la secreción de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 β , interferón γ (IFN- γ) e IL-6, lo cual conduce al desarrollo de un síndrome crónico y sistémico causando también, daños vasculares y estrés oxidativo.

2.-Disfunción metabólica y daños vasculares debido a una sobreexpresión de los factores inflamatorios mencionados anteriormente, asociados al exceso de tejido adiposo visceral que, a su vez, aumentan la resistencia a la insulina en conjunto con un desequilibrio en la expresión de adipocinas que sensibilizan a la insulina como la adiponectina.

También se presenta un estado hiperleptinéxico que conduce a un estado de inmunosupresión con defectos en la función de los neutrófilos, alteración de la señalización y la quimiotaxis de las citocinas, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de trombos, al afectar la coagulación de la sangre por un aumento de la expresión de proteínas protrombóticas y antifibrinolíticas en las células vasculares e inflamatorias y por lo tanto, produce un estado más hipofibrinolítico, que aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas durante el curso de la COVID-19.

3.- Además, a nivel vascular con los factores inflamatorios, se activan las células endoteliales mejorando la adhesión de leucocitos y monocitos al endotelio e induciendo la infiltración de macrófagos proinflamatorios, lo cual al mismo tiempo aumenta los niveles de factores inflamatorios, empeorando la inflamación en el endotelio. Donde particularmente, el tejido adiposo perivascular libera factores vasoactivos y al mismo tiempo presenta daños en su función anticontractil.

Estas alteraciones del endotelio pueden facilitar la infección por SARS-CoV-2 y causar endotelitis generalizada, coagulopatía, trombosis arterial y venosa que conduce al daño y falla de órganos vitales, lo cual también juega un papel importante en esta enfermedad.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. noviembre de 2005;24(11):S223.
2. Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications. *Genomics*. septiembre de 2020;112(5):3588-96.
3. A Brief History of Human Coronaviruses [Internet]. *The Scientist Magazine*®. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/a-brief-history-of-human-coronaviruses-67600>
4. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*. junio de 2020;61(2):63-79.
5. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen MC, Alberola J. COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Revista Española De Medicina Legal*. 2020;46(3):127-38.
6. Lau SKP, Woo PCY, Yip CCY, Tse H, Tsoi H wah, Cheng VCC, et al. Coronavirus HKU1 and Other Coronavirus Infections in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 de junio de 2006;44(6):2063-71.
7. Coronaviruses [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>
8. Pastian-Soto G, Pastian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. International journal of odontostomatology*. septiembre de 2020;14(3):331-7.
9. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). En: Saxena SK, editor. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics [Internet]*. Singapore: Springer; 2020 [citado 4 de enero de 2021]. p. 23-31. (Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3
10. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 14 de mayo de 2020;181(4):914-921.e10.
11. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. agosto de 2020;43(4):328-33.

12. Otto SP, Day T, Arino J, Colijn C, Dushoff J, Li M, et al. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Current Biology*. 26 de julio de 2021;31(14):R918-29.
13. SARS-CoV-2 variants of concern as of 9 September 2021 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 11 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
14. Yang Y, Xiao Z, Ye K, He X, Sun B, Qin Z, et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research. *Virology Journal*. 29 de julio de 2020;17(1):117.
15. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de mayo de 2020;94:44-8.
16. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 6 de octubre de 2020;1-14.
17. Abarca Rozas B, Vargas Urra J, García Garzón J, Abarca Rozas B, Vargas Urra J, García Garzón J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la pandemia por SARS-CoV-2. *Revista chilena de infectología*. junio de 2020;37(3):265-75.
18. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology*. 21 de mayo de 2020;26(19):2323.
19. Wadman PM, Couzin-Frankel J, Kaiser J, de 2020 18:45 CM de abril. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes [Internet]. *Science | AAAS*. 2020 [citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes>
20. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ [Internet]*. 22 de mayo de 2020 [citado 3 de febrero de 2021];369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243801/>
21. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
22. Favre G, Legueult K, Pradier C, Raffaelli C, Ichai C, Iannelli A, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. febrero de 2021;115:154440.

23. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International Journal of Obesity*. agosto de 2020;44(8):1790-2.
24. Michalakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):469-71.
25. Salud OM de la. Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones: reseña científica, 9 de julio de 2020. 2020 [citado 20 de enero de 2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333390>
26. Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, Dessie G, Aragaw AM. Incubation Period of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus 2 that Causes Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Therapeutic Research*. 1 de enero de 2020;93:100607.
27. Silverio R, Gonçalves DC, Andrade MF, Seelaender M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Nutritional Status: The Missing Link? *Adv Nutr [Internet]*. 25 de septiembre de 2020 [citado 4 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543263/>
28. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020;21(11):e13128.
29. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism*. 1 de septiembre de 2020;110:154317.
30. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity*. 2020;28(7):1191-4.
31. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2021;37(2):e3377.
32. Obesity | Nature Reviews Disease Primers [Internet]. [citado 6 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201734#article-info>
33. Thomas D, Apovian CM. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. julio de 2017;72:120-43.
34. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. septiembre de 2021;75(9):1309-18.

35. Batabyal R, Freishtat N, Hill E, Rehman M, Freishtat R, Koutroulis I. Metabolic dysfunction and immunometabolism in COVID-19 pathophysiology and therapeutics. *Int J Obes.* junio de 2021;45(6):1163-9.
36. Landecho M, Marin-Oto M, Recalde-Zamacona B, Bilbao I, Frühbeck G. Obesity as an adipose tissue dysfunction disease and a risk factor for infections – Covid-19 as a case study. *European Journal of Internal Medicine.* 1 de septiembre de 2021;91:3-9.
37. Cordeiro A, Ribamar A, Ramalho A. Adipose tissue dysfunction and MAFLD in obesity on the scene of COVID-19. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 1 de marzo de 2022;46(3):101807.
38. Pasquarelli-do-Nascimento G, Braz-de-Melo HA, Faria SS, Santos I de O, Kobinger GP, Magalhães KG. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Frontiers in Endocrinology [Internet].* 2020;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00530>
39. Sanoudou D, Hill MA, Belanger MJ, Arao K, Mantzoros CS. Editorial: Obesity, metabolic phenotypes and COVID-19. *Metabolism - Clinical and Experimental [Internet].* 1 de marzo de 2022 [citado 13 de abril de 2023];128. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(21\)00421-2/fulltext#secst0065](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(21)00421-2/fulltext#secst0065)
40. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 1 de julio de 2020;14(4):597-600.
41. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *European Journal of Endocrinology.* 1 de octubre de 2020;183(4):389-97.
42. Basolo A, Poma AM, Bonuccelli D, Proietti A, Macerola E, Ugolini C, et al. Adipose tissue in COVID-19: detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response. *J Endocrinol Invest.* 1 de mayo de 2022;45(5):1021-9.
43. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care.* julio de 2020;43(7):1408-15.
44. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [Internet]. ENSANUT. [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2020/informes.php>

45. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. medRxiv. 22 de mayo de 2020;2020.04.20.20072223.
46. Caci G, Albin A, Malerba M, Noonan DM, Pochetti P, Polosa R. COVID-19 and Obesity: Dangerous Liaisons. *Journal of Clinical Medicine*. agosto de 2020;9(8):2511.
47. COVID-19 Tablero México [Internet]. COVID - 19 Tablero México. [citado 27 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/index.php>